

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **04-036237**

(43)Date of publication of application : **06.02.1992**

(51)Int.Cl.

**A61K 31/505**

**A61K 9/00**

(21)Application number : **02-144608**

(71)Applicant : **TAIHO YAKUHIN KOGYO KK**

(22)Date of filing : **01.06.1990**

(72)Inventor : **HATTORI MASAHIKO  
YAMADA HIROAKI  
KIUCHI YOSHITO  
IIDA YUICHI  
FUJITANI MEGUMI**

## **(54) COMPOSITE ANTITUMOR PREPARATION**

### **(57)Abstract:**

**PURPOSE:** To provide a composite antitumor preparation composed of a uracil- containing composition soluble in stomach and a tegafur-containing composition soluble in intestine, capable of keeping high blood concentration of 5-fluorouracil produced as active metabolite and having decreased side actions.

**CONSTITUTION:** The objective preparation is produced by combining (A) a composition soluble in stomach and containing 20-90wt.% (especially 40-85wt.%) of uracil, preferably a granule prepared by compounding crystalline cellulose to the above composition with (B) a composition soluble in intestine and containing 10-70wt.% (preferably 30-65wt.%) of tegafur. The amount of uracil is 0.02-10mol, preferably 0.1-10mol per 1mol of tegafur. The amount of tegafur in the composite preparation is preferably 50-250mg per unit dose.

## ⑫ 公開特許公報 (A)

平4-36237

⑪ Int. CL<sup>5</sup>  
A 61 K 31/505  
9/00識別記号  
ADU  
D庁内整理番号  
7252-4C  
7624-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)2月6日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 抗腫瘍性複合製剤

⑮ 特 願 平2-144608

⑯ 出 願 平2(1990)6月1日

⑰ 発明者 服 部 雅 彦	徳島県徳島市北田宮2丁目7-39
⑰ 発明者 山 田 博 章	徳島県板野郡北島町中村字明神下48-5
⑰ 発明者 木 内 義 人	徳島県徳島市佐古三番町5-8
⑰ 発明者 飯 田 雄 一	徳島県徳島市北沖洲1丁目8-53
⑰ 発明者 藤 谷 恵	徳島県徳島市川内町加賀須野463-10
⑰ 出願人 大鵬薬品工業株式会社	東京都千代田区神田錦町1-27
⑰ 代理人 弁理士 三枝 英二	外2名

## 明細書

発明の名称 抗腫瘍性複合製剤

特許請求の範囲

- ① ウラシルを含有する胃溶性組成物及びテガフルを含有する腸溶性組成物よりなることを特徴とする抗腫瘍性複合製剤。
- ② ウラシルを含有する胃溶性組成物が結晶セルロースを配合されたものである請求項1に記載の複合製剤。

発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、抗腫瘍性複合製剤に関する。

## 従来の技術

ウラシルは5-フルオロウラシル(5-FU)誘導体と併用した場合に、5-FU誘導体の抗腫瘍活性を相乗的に増強することが確認されており、テガフルとウラシルとの配合剤は優れた抗腫瘍効果を有する経口剤として、例えば胃溶性のカプ

セル剤などとして繁用されている。しかしながら、テガフルは、主たる副作用として消化器症状、例えば食欲不振、恶心嘔吐、下痢、口内炎等が生ずるという欠点がある。

## 発明が解決しようとする課題

本発明の目的は副作用が軽減された臨場上有用なウラシルとテガフルとの配合剤を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

本発明者等は、食欲不振、恶心嘔吐、下痢、口内炎等の消化器系副作用を軽減し、かつテガフルの活性代謝物である5-FUの血中濃度を高く維持できるようなウラシルとテガフルを配合した抗腫瘍剤の開発を目的として銳意研究を重ねてきた。

その結果、テガフルとウラシルの配合剤を腸溶性製剤とする場合には、ウラシルは必ずしも十分な血中濃度とはならず、テガフルの活性代謝

物である5-FUの血中濃度が低下することが認められた。

本発明者等は、更に研究を続けた結果、テガフールとウラシルの配合剤を、ウラシルを含有する胃溶性製剤とテガフールを含有する腸溶性製剤よりなる複合製剤とすることにより、5-FUの血中濃度を高く維持でき、副作用が軽減された臨床上極めて良好な製剤が得られることを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

即ち、本発明はウラシルを含有する胃溶性組成物及びテガフールを含有する腸溶性組成物よりなることを特徴とする抗腫瘍性複合製剤に係る。

本発明複合製剤に配合するウラシルの胃溶性組成物は、各種の公知の製剤形態とすることができる、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、細粒剤、散剤等の経口投与用固形剤とすることができる。これらは、公知慣用の製剤方法に従って製造することができ、例えば、ウラシルに賦形剤、必要に応

じて、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加えた後、常法に従って製造することができる。賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤としては、公知のものが使用可能であり、単独で使用しても2種以上混合して使用してもよい。具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、蔗糖、デンプン、結晶セルロース等を、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロースあるいはそのカルシウム塩、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ヒドロキシプロピルスター、デキストリン等を、結合剤としてはメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩、ポリビニルビロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等を、滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ワックス類、軽質無水ケイ酸等を用いることができる。更に必要ならば、顆粒の強度を高めるためにコーティング剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等を使用してもよい。

ウラシルを含有する胃溶性組成物の好ましい薬学的形態としては、顆粒剤が挙げられる。

本発明で用いるウラシルを含有する胃溶性組成物は、ウラシルに結晶セルロースを配合して調製したものが好ましい。結晶セルロースとしては、各種の市販品を用いることができ、これらを単独または混合して使用できる。結晶セルロースの使用量は、ウラシルに対して、好ましくは10～50%、より好ましくは20～40%（重量）とすればよい。更に結晶セルロースと上記した崩壊剤とを併用することによって、より有用な組成物とすることができます。この場合の崩壊剤の使用量は結晶セルロースに対し、60%以内とすることが望ましい。

本発明で用いるウラシルを含有する胃溶性組成物では、ウラシルの配合量は、胃溶性組成物全体

に対して、好ましくは20～90%、より好ましくは40～85%（重量）とすればよい。

本発明の複合製剤に配合するテガフールを含有する腸溶性組成物は、各種の公知の製剤形態とすることができる、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、細粒剤、散剤等の経口投与用固形剤とすることができます。これらは、公知慣用の製剤方法によって製造することができ、例えば、テガフールに賦形剤、腸溶性コーティング剤、必要に応じて崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加えた後、常法に従って製造することができる。賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤としては、公知のものが使用可能であり、単独で使用しても2種以上混合して使用してもよく、具体的には上記で挙げたものが使用できる。腸溶性コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、

メタアクリル酸コポリマー L、メタアクリル酸コポリマー LD 等が挙げられる。

テガフルを含有する腸溶性組成物の好ましい薬学的形態としては、顆粒剤が挙げられる。

本発明で用いるテガフルを含有する腸溶性組成物では、テガフルの配合量は、腸溶性組成物全体に対して、好ましくは 10~70%、より好ましくは 30~65% (重量) とすればよい。

本発明の複合製剤は、上記したウラシルを含有する胃溶性組成物とテガフルを含有する腸溶性組成物を配合又は製剤することによって得ることができる。

本発明複合製剤におけるテガフルを含有する腸溶性組成物とウラシルを含有する胃溶性組成物との割合は、必要に応じて異なり一概には言えないが、一般には腸溶性組成物のテガフル量と胃溶性組成物のウラシル量により決定され、テガフル 1 モルに対してウラシルを 0.02~1.0 モル

ないが、通常成人一日当たり、例えばテガフル量を 1~30 mg / kg とすればよく、これを一日に 1~4 回に分けて投与することもできる。

#### 実施例

以下に本発明の実施例及び実験例を示す。

##### 製造例 1：ウラシル胃溶性顆粒剤

ウラシル	224 mg
結晶セルロース	53 mg
カルボキシメチルセルロース	
カルシウム塩	16 mg
ステアリン酸ポリオキシル 40	4 mg
ヒドロキシプロビルセルロース	3 mg
計	300 mg

ウラシル、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩、ステアリン酸ポリオキシル 40 及びヒドロキシプロビルセルロース溶液を上記の割合で混合し、押し出し造粒により、ウラシル胃溶性顆粒剤 (顆粒剤 1) を調製した。

ル、好ましくは 0.1~1.0 モル用いるのがよい。

本発明の複合製剤は、それぞれの組成物を別個に投与することもできるが、それぞれの組成物を予め配合しておき、これらを各種の投与単位形態に製剤した後、投与することもできる。投与単位形態としては、例えば、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、細粒剤、散剤等の経口投与固形剤、またはこれらの組み合わせ製剤が挙げられる。これらは、常法に従って製剤化することができる。斯かる投与単位形態に製剤するに際しては、必要に応じて、前記した賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加えた後、常法に従って製造すればよい。

本発明の複合製剤中に含有されるテガフル量は、単位剤型当たり、50~250 mg とすることが好ましい。

かくして得られる本発明の複合製剤は抗腫瘍剤として使用でき、その投与量は症状、体重、年齢や性別等により異なり一概に限定することはでき

##### 製造例 2：ウラシル胃溶性カプセル剤

ウラシル	145 mg
乳糖	153 mg
結晶セルロース	40 mg
ヒドロキシプロビルセルロース	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

##### 1 カプセル中 350 mg

ウラシル、乳糖、結晶セルロース及びヒドロキシプロビルセルロースを上記の割合で混合し、水を加え押し出し造粒し、乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、硬質ゼラチンカプセルに充填した (カプセル剤 1)。

##### 製造例 3：ウラシル胃溶性細粒剤

ウラシル	250 mg
乳糖	120 mg
結晶セルロース	80 mg
コーンスター	45 mg

ヒドロキシプロビルメチルセルロース 5mg

計 500mg

ウラシル、乳糖、結晶セルロース、コーンスター  
チ及びヒドロキシプロビルメチルセルロースを  
上記の割合で混合し、水を加えて造粒し、ウラシ  
ル胃溶性細粒剤（細粒剤1）を調製した。

製造例4：ウラシル胃溶性錠剤

ウラシル 75mg

乳 糖 55mg

結晶セルロース 20mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

タルク 3mg

メチルセルロース 10mg

計 165mg

ウラシル、乳糖、結晶セルロース及びメチルセ  
ルロースを上記の割合で混合し、水を加えて造粒  
し、乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウ  
ムと混合し、圧縮により、重量165mg、直徑

エチルセルロース 5mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

メタアクリル酸コポリマー L 50mg

1カプセル中 250mg

テガフル、結晶セルロース、乳糖及びエチル  
セルロースを上記の割合で混合し、水を加え、押  
し出し造粒し、乾燥後、メタアクリル酸コポリマ  
ーLでコーティングし、ステアリン酸マグネシウ  
ムを加えた後、硬質ゼラチンカプセルに充填した  
(カプセル剤2)。

製造例7：テガフル腸溶性細粒剤

テガフル 400mg

乳 糖 300mg

コーンスターチ 90mg

ヒドロキシプロビルメチルセルロース 10mg

ヒドロキシプロビルメチルセルロース

アセテートサクシネット 200mg

計 1000mg

7mmの錠剤とした（錠剤1）。

製造例5：テガフル腸溶性顆粒剤

テガフル 100mg

結晶セルロース 15mg

カルボキシメチルセルロース

カルシウム塩 20mg

ステアリン酸ポリオキシル40 5mg

ヒドロキシプロビルセルロース 10mg

メタアクリル酸コポリマー LD 50mg

計 200mg

製造例1と同様な方法により、顆粒を調製した  
後、メタアクリル酸コポリマー LDでコーティング  
し、テガフル腸溶性顆粒剤（顆粒剤2）を調製  
した。

製造例6：テガフル腸溶性カプセル剤

テガフル 70mg

結晶セルロース 10mg

乳 糖 113mg

製造例3と同様の方法によって造粒し、乾燥後、  
ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテート  
サクシネットでコーティングして、テガフル腸  
溶性細粒剤（細粒剤2）を調製した。

製造例8：テガフル腸溶性錠剤

テガフル 100mg

乳 糖 50mg

結晶セルロース 20mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

ヒドロキシプロビルスターチ 8mg

ヒドロキシプロビルメチルセルロース

フタレート 40mg

計 220mg

製造例4と同様の方法により圧縮し、重量18  
0mg、直徑8mmの錠剤を成形し、更にヒドロ  
キシプロビルメチルセルロースフタレートでコーティングして、テガフル腸溶性錠剤（錠剤2）  
を調製した。

## 参考製造例 1

下記の配合割合の成分を混合し、製造例 1 と同様の方法により、ウラシルの腸溶性顆粒剤（顆粒剤 3）を調製した。

ウラシル	224mg
結晶セルロース	17mg
カルボキシメチルセルロース	
カルシウム塩	20mg
ステアリン酸ポリオキシル 40	4mg
乳糖	12mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3mg
メタアクリル酸コポリマー LD	80mg
計	360mg

## 実施例 1： 複合顆粒剤

顆粒剤 1 300mgと顆粒剤 2 200mgを混合し複合顆粒剤 A（本発明品）とした。

## 実施例 2： 複合カプセル剤

顆粒剤 1 150mgと顆粒剤 2 100mgを混合し、硬

Bをそれぞれビーグル犬に経口投与し、経時に採血し、テガフル、ウラシル及びテガフルの活性代謝物である 5-FU の血漿中濃度を測定した。その結果を薬物動態パラメーター（AUC（血中濃度曲線下面積）、C<sub>max</sub>（最高血中濃度））で比較し、それぞれ第 1 表、第 2 表に示した。

第 1 表 (AUC (μg · hr/ml))

	テガフル	ウラシル	5-FU
顆粒剤 A	173.450	7.622	0.771
顆粒剤 B	176.982	4.810	0.356

第 2 表 (C<sub>max</sub> (μg/ml))

	テガフル	ウラシル	5-FU
顆粒剤 A	18.847	5.173	0.187
顆粒剤 B	15.297	2.618	0.077

ウラシル及び 5-FU の AUC 及び C<sub>max</sub> は腸溶性ウラシル顆粒剤を配合した複合顆粒剤 B では、著しく低い値を示し、血中濃度の低下が認められ

質ゼラチンカプセルに充填して、複合カプセル剤 A（本発明品）を調製した。

## 実施例 3： 複合錠剤

顆粒剤 2	100mg
ウラシル	100mg
結晶セルロース	28mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	230mg

顆粒剤 2、ウラシル、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを上記の割合で混合し、圧縮により、重量 230mg、直径 9mm の複合錠剤 A（本発明品）を調製した。

## 比較例 1

ウラシルの腸溶性顆粒剤（顆粒剤 3） 360mg とテガフルの腸溶性顆粒剤（顆粒剤 2） 200mg を混合し腸溶性の複合顆粒剤 B（比較品）とした。

## 実験例 1

本発明の複合顆粒剤 A 及び比較品の複合顆粒剤

た。

一方、胃溶性ウラシル顆粒剤を配合した複合顆粒剤 A では、5-FU の血中濃度が高く維持され、臨床上極めて良好な結果を得た。

## 実験例 2

男性で年齢 77 歳、体重 45kg の喉頭癌術後患者に、ウラシル及びテガフルをともに胃溶剤とした製剤であるユーエフティ（登録商標）を 2 週間投与後、直ちに本発明複合顆粒剤 A を 2 週間投与して副作用の種類および程度について観察した。いずれも投与量はテガフル量として 1 日量 600mg/body とし、3 回に分けて連日経口投与した。

ユーエフティを投与開始して 10 日目に食欲不振が発現し、以後 14 日目までその症状は悪化し、食事を残したり、しなかったりの状態となった。又、12 日目に恶心・嘔吐が発現した。

しかし、本発明複合顆粒剤に変更後 2 日目より恶心・嘔吐の改善が、3 日目には食欲不振の改善

が認められ、それぞれ4日目、7日目には完全に消失し、本発明複合顆粒剤投与中には、上記症状の再発はなかった。

実験例3

男性で年齢59歳、体重49Kgの下咽頭癌術後患者に本発明複合顆粒剤Aを2週間投与した後、引き続きユーエフティを2週間投与し、その後再度本発明複合顆粒剤を2週間投与して副作用の種類および程度について観察した。いずれも投与量はテガフル量として1日量600mg/bodyとし、3回に分けて連日経口投与した。

最初の本発明複合顆粒剤を投与中は副作用は認められなかった。ユーエフティに変更後、食欲不振、恶心・嘔吐が発現し、以後14日目までその症状は継続した。しかし、再度本発明複合顆粒剤に変更後恶心・嘔吐は完全に消失し、食欲不振も発現頻度および程度はかなり減少した。

発明の効果

ウラシルを含有する胃溶性組成物とテガフルを含有する腸溶性組成物を配合した本発明の複合製剤は、活性代謝物である5-FUの血中濃度を高く維持でき、副作用がかなり軽減され、臨床上極めて有用なものである。従って本発明複合製剤は抗腫瘍剤として腫瘍の治療に有用である。

(以上)

代理人 弁理士 三枝英二 